

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Н.Э. Закирова*¹, Р.Г. Оганов², А.Н. Закирова¹, М.Р. Плотникова¹, Г.М. Салахова¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3.

²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца

Н.Э. Закирова*¹, Р.Г. Оганов², А.Н. Закирова¹, М.Р. Плотникова¹, Г.М. Салахова¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3.

²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Цель. Оценить роль нарушений вазодилатирующей, вазоконстрикторной и адгезивной функций эндотелия в развитии стенокардии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 83 больных ИБС, из них 30 - со стенокардией II функционального класса (ФК), 27 - III ФК, 26 - IV ФК. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц. Для верификации ИБС использовали велоэргометрию, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию. Вазодилатирующую функцию эндотелия оценивали по эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) плечевой артерии; вазоконстрикторную функцию - по уровню эндотелина-1 (ЭТ-1). Об адгезивной функции эндотелия судили по концентрации молекул межклеточной адгезии - ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина.

Результаты. При стенокардии II ФК показатели ЭЗВД и ЭНЗВД, уровень ЭТ-1 и содержание молекул межклеточной адгезии были в пределах нормы. По мере возрастания ФК стенокардии отмечено угнетение вазодилатирующей функции эндотелия, повышение продукции ЭТ-1 и молекул межклеточной адгезии. Стенокардия IV ФК характеризовалась гиперэкспрессией ICAM-1, VCAM-1, E-селектина, избыточной секрецией ЭТ-1 при низких показателях ЭЗВД и ЭНЗВД.

Заключение. Клиническое течение ИБС связано с нарушениями вазодилатирующей, вазоконстрикторной и адгезивной функций эндотелия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, дисфункция эндотелия, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелин-1, молекулы адгезии.

РФК 2008;4:23-27

Endothelial dysfunction in ischemic heart disease

N.E. Zakirova*¹, R.G. Oganov², A.N. Zakirova¹, M.P. Plotnikova¹, G.M. Salakhova¹

¹Bashkir State Medical University, Lenina ul. 3, Ufa, 450000 Russia

²State Research Centre of Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Moscow

Aim. To assess the role of endothelial vasodilating, vasoconstrictive and adhesive dysfunction in the development of angina pectoris (AP) in patients with ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. 83 patients with IHD were included in the study. 30 patients had AP of functional class (FC)-II, 27 patients - FC-III and 26 patients - FC-IV. The control group consisted of 25 healthy persons. Bicycle ergometry, daily ECG monitoring and echocardiography were used for verification of IHD. Endothelial vasodilating function was assessed by endothelium-dependent (EDVD) and endothelium-independent vasodilatation (EIDVD) of brachial artery. Vasoconstrictive function was assessed by the level of endothelin (ET-1). Endothelial adhesive function was evaluated by plasma concentration of intracellular adhesion molecules - ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin.

Results. Normal EDVD and EIDVD were observed in patients with AP of FC-II. The more severe FC of AP the more prominent endothelial vasodilating dysfunction was revealed as well as the higher levels of ET-1 and intracellular adhesion molecules. Patients with AP of FC-IV had hyperexpression of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and ET-1 and low levels of EDVD and EIDVD.

Conclusion. Progression of IHD related with growing endothelial vasodilating, vasoconstrictive and adhesive dysfunction.

Key words: ischemic heart disease, angina pectoris, endothelial dysfunction, endothelium-dependent vasodilatation, endothelin-1, adhesion molecules.

Rational Pharmacother. Card. 2008;4:23-27

*Автор, которому следует направлять корреспонденцию (Corresponding author): E-mail: anna@anrb.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы с высоким риском сердечно-сосудистых событий и смерти [1,2]. Экспериментальные и клинические исследования последних десятилетий свидетельствуют о важной роли эндотелиальной дисфункции в развитии атеросклероза и возникающей на его основе ИБС [3,4].

Дисфункция эндотелия относится к ранним маркерам сосудистых нарушений и представляется существенным фактором развития атеротромбоза; она характеризуется дисбалансом вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, повышенной экспрессией молекул межклеточной адгезии [5 – 7].

Основным веществом, продуцируемым эндотелием, является естественный вазодилатор – оксид азота

(NO). NO снижает адгезию форменных элементов крови к сосудистой стенке, угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и препятствует выделению тканевых факторов, повышающих вероятность тромбообразования [5]. Эндотелий служит источником и вазоконстрикторных факторов, которые уравнивают влияние NO и простациклина на сосудистый тонус. Важнейшим из вазоконстрикторов представляется эндотелин-1 (ЭТ-1), способствующий атеросклеротическому поражению сосудов, развитию легочной и системной гипертензии, ишемическим повреждениям сердца и мозга [6]. К ранним признакам эндотелиальной активности относится повышенная экспрессия селектинов (Е-селектин, Р-селектин) и молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1), которая имеет непосредственное отношение к процессу атероскле-

ротического повреждения сосудов [7]. Считают, что они стимулируют адгезию макрофагов и их миграцию в сосудистый эндотелий.

В литературе имеются данные о нарушении функций эндотелия при экспериментальном атеросклерозе [8] и у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией, артериальной гипертонией (АГ) и при ряде сердечно-сосудистых заболеваний [9–12]. Наиболее часто применялись пробы с изучением эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД) [10, 11–14]. В ряде работ о функции эндотелия судили по уровню метаболитов NO и содержанию ЭТ-1 [10, 12].

Между тем, для более полной оценки функционального состояния эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях представляется целесообразным комплексное исследование вазодилатирующей, вазоконстрикторной и адгезивной функций эндотелия.

Цель исследования - оценка роли нарушений вазодилатирующей, вазоконстрикторной и адгезивной функций эндотелия в развитии стенокардии у больных ИБС.

Материал и методы

В исследование включены 83 больных ИБС со стабильной стенокардией (все мужчины, средний возраст $53,2 \pm 4,2$ лет). У 30 больных диагностирована стенокардия II функционального класса (ФК), у 27 – III ФК, у 26 – IV ФК. Большинство больных стенокардией II (66,7%), III (77,8%) и IV ФК (84,6%) ранее перенесли инфаркт миокарда. Диагноз ИБС устанавливали на основании клинических и инструментальных данных. Обращали внимание на типичные клинические признаки стенокардии, специфичность изменений показателей ЭКГ в покое и при нагрузке на велоэргометре (ВЭМ), при суточном мониторировании ЭКГ, на данные эхокардиографии (ЭХОКГ).

Больные с АГ III степени, сложными нарушениями ритма сердца и хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК (NYHA), тяжелыми заболеваниями печени, почек, легких, крови, эндокринных органов, требующими коррекции, в исследование не включались.

Базисная терапия при ИБС включала антиагреганты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины, нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В контрольную группу вошли 25 здоровых мужчин – добровольцев (средний возраст $49,9 \pm 6,1$ лет), у которых были выполнены ВЭМ (для исключения скрытой коронарной недостаточности), ЭХОКГ (для исключения поражений миокарда и клапанного аппарата), дуплексное сканирование сонных артерий (для исключения атеросклероза некоронарной локализации), исследование липидов крови.

Для характеристики иммуновоспалительных реак-

ций определяли уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) в сыворотке методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Вазорегулирующую функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой системы высокого разрешения ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенной линейным датчиком с частотой 7 МГц [14]. В режиме двухмерного ультразвукового сканирования исследовали эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией и в ответ на сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина (ЭНЗВД). Для определения вазоконстрикторной функции эндотелия оценивали уровень ЭТ-1 в плазме иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы «Biomedica» (Австрия). Об адгезивной функции эндотелия судили по концентрации молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), которые исследовали иммуноферментным методом с применением тест-систем Bender Medsystems (Австрия).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ Microsoft Excel 7.0 и Statistica for Windows 6.0. Данные представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки ($M \pm m$). Корреляционный анализ количественных величин проводили с применением коэффициента корреляции Пирсона. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Показатели ЭЗВД и ЭНЗВД при стенокардии II ФК находились в пределах контрольных величин, но значительно снижались при увеличении ФК стенокардии (табл.). При стенокардии III ФК уровень ЭЗВД был на 17,3% меньше, чем у здоровых лиц; ЭНЗВД после сублингвального приема нитроглицерина имела лишь тенденцию к снижению. Минимальные параметры ЭЗВД и ЭНЗВД установлены при тяжелом течении стенокардии (IV ФК). Так, уровень ЭЗВД плечевой артерии при стенокардии IV ФК был существенно снижен и значительно отличался не только от контроля (36,2%; $p < 0,001$), но и от величин, характерных для стенокардии II (29%; $p < 0,01$) и III ФК (22,9%; $p < 0,05$). Показатель ЭНЗВД был значительно ниже контрольных значений (24,5%; $p < 0,05$) и данных стенокардии II ФК (19,2%; $p < 0,05$).

Содержание мощного вазоконстриктора, ЭТ-1, при стенокардии II ФК было в пределах нормы, но по мере возрастания тяжести стенокардии его концентрация в крови повышалась. Уже при стенокардии III ФК уровень ЭТ-1 увеличился на 33,3% ($p < 0,01$). Наиболее высокие параметры ЭТ-1 обнаружены при стенокардии IV ФК; его значения существенно превышали не только величины у здоровых лиц (на 66,6%; $p < 0,001$), но

и показатели для стенокардии II ФК (на 56,8%; $p<0,01$).

При корреляционном анализе выявлены обратные зависимости между показателями ЭТ-1 и ЭЗВД ($r=-0,51$; $p<0,05$).

Таким образом, тяжелое течение стенокардии (IV ФК) характеризуется избыточной продукцией ЭТ-1 на фоне резко нарушенной потокзависимой вазодилатации и ЭНЗВД, индуцированной нитроглицерином.

При стенокардии II ФК значения ICAM-1 не отличались от контроля. По мере прогрессирования тяжести стенокардии отмечено отчетливое повышение уровней ICAM-1. При стенокардии III ФК концентрация этой молекулы превышала таковую в контроле (27%; $p<0,05$). Максимальные уровни ICAM-1 обнаружены при стенокардии IV ФК; они существенно превышали данные у здоровых и больных стенокардией II ФК.

При корреляционном анализе установлены взаимосвязи между показателями ICAM-1 и ФНО- α ($r=0,39$; $p<0,05$).

Уровень сосудистой молекулы адгезии VCAM-1 при стенокардии II ФК имел тенденцию к повышению, а при стенокардии III ФК значимо увеличился по сравнению с контролем (на 25%; $p<0,05$). Наиболее высокие показатели VCAM-1 выявлены при стенокардии IV ФК, его величины были существенно выше как данных контроля, так и параметров стенокардии II ФК (на 22,9%; $p<0,05$). При корреляционном анализе обнаружены зависимости между концентрацией VCAM-1 и уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β ($r=0,44$; $p<0,05$) и ФНО- α ($r=0,47$; $p<0,05$).

При исследовании содержания Е-селектина, адгезивной молекулы, специфичной только для активированного эндотелия, обнаружено, что возрастание тяжести стенокардии сопровождается повышенной его экспрессией. При стенокардии II ФК имела тенденция к повышению концентрации Е-селектина, а при стенокардии III ФК зарегистрировано значимое увеличение его уровня на 31,3% по сравнению с контролем. При тяжелом течении стенокардии (IV ФК) уровень Е-селектина существенно превышал таковой в контроле

и у больных стенокардией II ФК. При корреляционном анализе обнаружены тесные взаимосвязи между уровнем Е-селектина и концентрациями VCAM-1 ($r=0,64$; $p<0,01$) и ICAM-1 ($r=0,59$; $p<0,01$). Установлена корреляция уровня Е-селектина с концентрацией ИЛ-1 β ($r=0,48$; $p<0,05$) и ФНО- α ($r=0,42$; $p<0,05$).

Умеренные обратные зависимости имелись между массой миокарда левого желудочка и ЭЗВД ($r=-0,33$; $p<0,05$); прямые взаимосвязи массы миокарда определены с уровнем ЭТ-1 и Е-селектина ($r=0,38$; $r=0,41$; $p<0,05$).

Таким образом, тяжелое течение стенокардии у больных ИБС ассоциируется с гиперэкспрессией молекул межклеточной адгезии, которая развивается на фоне ингибирования ЭЗВД и ЭНЗВД и повышенной продукции ЭТ-1.

Обсуждение

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о ранних нарушениях эндотелиальной функции, которые способствуют развитию атеросклероза и связанных с ним заболеваний [3–8]. Одним из главных проявлений дисфункции эндотелия является снижение выработки веществ, относящихся к классу вазодилаторов, в частности эндотелийрелаксирующего фактора – NO и, как следствие, нарушение способности сосудов расширяться и обеспечивать увеличение кровотока.

Для оценки ЭЗВД широко применяются пробы с реактивной гиперемией и сублингвальным приемом нитроглицерина. В нашей работе установлено, что показатели ЭЗВД и ЭНЗВД были существенно снижены при стабильной стенокардии. Выраженность этих сдвигов соответствовала тяжести течения стенокардии и была наиболее значимой при тяжелом течении ИБС (стенокардии IV ФК).

В исследованиях последних лет показана взаимосвязь эндотелиальной дисфункции коронарных и периферических артерий, а также выявлена зависимость дисфункции эндотелия от выраженности ИБС [10, 14]. Это позволяет считать ЭЗВД плечевой артерии кос-

Таблица. Показатели вазодилатирующей, вазоконстрикторной и адгезивной функций эндотелия при ИБС ($M\pm m$)

Показатель	Контроль (n=25)	Стабильная стенокардия		
		I-II ФК (n=30)	III ФК (n=27)	IV ФК (n=26)
ЭЗВД, %	12,7 $\pm$ 0,85	11,4 $\pm$ 0,83	10,5 $\pm$ 0,73 ^a	8,1 $\pm$ 0,64 ^{abc}
ЭНЗВД, %	18,4 $\pm$ 1,21	17,2 $\pm$ 1,30	16,0 $\pm$ 1,44	13,9 $\pm$ 1,02 ^a
ЭТ-1, нг/мл	4,8 $\pm$ 0,32	5,1 $\pm$ 0,42	6,4 $\pm$ 0,5 ^a	8,0 $\pm$ 0,73 ^{ab}
ICAM-1, пг/мл	203,2 $\pm$ 13,24	215,3 $\pm$ 11,23	258,1 $\pm$ 15,34 ^{ab}	281,2 $\pm$ 23,12 ^{ab}
VCAM-1, пг/мл	271,2 $\pm$ 20,63	305,4 $\pm$ 18,32	339,2 $\pm$ 26,18 ^a	375,3 $\pm$ 27,07 ^{ab}
Е-селектин, пг/мл	18,2 $\pm$ 1,33	21,2 $\pm$ 2,24	23,6 $\pm$ 2,05 ^a	26,7 $\pm$ 2,34 ^{ab}

^a – $p<0,05$ при сравнении с контролем; ^b – со стенокардией II ФК; ^c – со стенокардией III ФК

венным показателем коронарной эндотелиальной функции, который, по-видимому, существенно снижается при тяжелом течении стенокардии.

Большинство авторов связывает нарушение ЭЗВД с подавлением синтеза эндотелиального релаксирующего фактора (NO) [5]. Поэтому одним из основных механизмов развития эндотелиальной дисфункции у больных ИБС может быть снижение синтеза, выделения или повышенный распад NO [15].

Мощным вазоконстриктором и предиктором эндотелиальной дисфункции является ЭТ-1, образование которого происходит в эндотелиальных клетках, а также на поверхности гладкомышечных клеток [6, 16]. ЭТ-1 действует паракринным способом на рецепторы гладких мышц сосудов, вызывая их сокращение и рост, и аутокринно-паракринным способом на эндотелиальные клетки, вызывая продукцию вазорелаксантов и ростстимулирующих факторов – NO и простациклина. ЭТ-1 является одним из важнейших регуляторов состояния сосудистого эндотелия. В нашем исследовании выявлено, что концентрация ЭТ-1 повышалась по мере возрастания ФК стенокардии: максимальные величины ЭТ-1 зарегистрированы при стенокардии IV ФК. При корреляционном анализе определены обратные взаимосвязи между ЭЗВД и уровнем ЭТ-1.

Следовательно, у больных ИБС уже на этапе стабильной стенокардии значительно страдает эндотелиальная функция, связанная со снижением выработки NO и повышенной продукцией биологически активных веществ, обладающих вазоспастическими свойствами, в первую очередь – ЭТ-1. Прогрессирование ИБС и развитие стенокардии высоких ФК сопровождается дисбалансом в системе вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов, определяющих тонус гладкомышечных клеток сосудов и играющих важную роль в формировании клинического течения ИБС, причем особое значение приобретают взаимоотношения NO и ЭТ-1.

Известно, что функциональная активность эндотелия во многом зависит от клеточных молекул адгезии [7, 17, 18], гиперэкспрессия которых на мембранах эндотелиальных клеток отражает процесс активации эндотелия. Молекулы адгезии играют важную роль в межклеточном взаимодействии клеток эндотелия, моноцитов, гладкомышечных клеток и тромбоцитов, а также во взаимодействии лейкоцитов, тромбоцитов и фибробластов с внеклеточным матриксом.

В настоящее время установлено, что эндотелиальные клетки экспрессируют Е-селектин, ICAM-1 и VCAM-1 [17, 18-20]. Модулируют их активность провоспалительные цитокины ИЛ-1 β и ФНО- α , которые индуцируют экспрессию Е-селектина и VCAM-1, повышают продукцию ICAM-1. Е-селектин – эндотелиальная лейкоцитарная адгезивная молекула, его синтез строго специфичен для эндотелиальных клеток [17, 18].

ICAM-1 экспрессируется на различных типах эндотелиальных клеток, эпителиальных клетках, фибробластах, тканевых макрофагах, стимулированных Т-лимфоцитами [19]. VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия I типа, экспрессируется на эндотелиальных клетках в фокусе воспаления, на тканевых макрофагах и дендритных клетках после стимуляции клеток ИЛ-1 β , ФНО- α и интерфероном- γ [20]. ICAM-1 плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 просто отсутствует. При активации эндотелия экспрессия этих молекул быстро усиливается.

Таким образом, ряд молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин) имеет эндотелиальное происхождение, что позволяет рассматривать их в качестве показателей, характеризующих адгезивную функцию эндотелия.

При оценке содержания ICAM-1 у больных ИБС в зависимости от тяжести стенокардии выявлено, что при стенокардии II ФК его уровень не отличался от контроля, а по мере прогрессирования стенокардии установилась его гиперэкспрессия, достигающая максимума при стенокардии IV ФК. Полученные результаты согласуются с данными работы [21], в которой показано возрастание концентрации ICAM-1 у больных ИБС. В другом исследовании, проведенном в рамках программы ARJC, при максимальном повышении базального уровня ICAM-1 отмечено существенное увеличение риска развития ИБС и атеросклеротического поражения сонных артерий [22].

Нами установлено, что тяжелое течение стенокардии (IV ФК) ассоциируется также с повышенной продукцией сосудистой молекулы адгезии – VCAM-1, что согласуется с результатами исследования [22], в котором показана взаимосвязь показателей VCAM-1 с распространенностью коронарного атеросклероза (по данным коронарографии) и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий. Кроме того, при экспериментальном атеросклерозе экспрессия VCAM-1 предшествует субэндотелиальной аккумуляции моноцитов, что предполагает значимую роль VCAM-1 на ранних стадиях повреждения сосудов. Ответственными за индукцию VCAM-1 могут быть ЛПНП или окисленные ЛПНП [23].

Е-селектин – адгезивная молекула, выявляемая на эндотелиальных клетках. Его гиперэкспрессия характерна только для активированного эндотелия. В литературе имеются сведения, указывающие на экспрессию Е-селектина при экспериментальном атеросклерозе [17]. Однако экспрессия Е-селектина как наиболее информативного маркера эндотелиальной дисфункции у больных коронарным атеросклерозом в клинических условиях ограничена отдельными исследованиями [22].

Нами установлено, что экспрессия Е-селектина зависит от тяжести стенокардии. Минимальные значения

Е-селектина, сопоставимые с данными контроля, выявлены при стенокардии легкого течения (II ФК); гиперэкспрессия и высокие его показатели установлены при тяжелом течении стенокардии (IV ФК).

В исследованиях, выполненных нами ранее, установлена активация иммунновоспалительных реакций у больных ИБС, которая сопряжена с тяжестью течения заболевания [24]. При тяжелой стенокардии выявлена повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, которые, как известно, индуцируют синтез молекул межклеточной адгезии [17]. При корреляционном анализе установлены взаимосвязи Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 с уровнями ФНО- α и ИЛ-1 β , обнаружены корреляционные отношения между параметрами функционального состояния эндотелия и миокарда.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют как о существенном нарушении ЭЗВД с гиперэкспрессией ЭТ-1, так и об увеличении адгезивности эндотелия, что подтверждает выраженную дисфункцию эндотелия при тяжелом течении и высоком ФК стабильной стенокардии. Установленные закономерности изменений вазодилатирующей, вазоконстрикторной и адгезивной функций эндотелия у больных ИБС с раз-

личным течением стенокардии, по-видимому, свидетельствуют о патогенетической роли нарушений гуморального и вазорегуляторного ответа эндотелия в формировании и клиническом течении ИБС.

Заключение

При стабильной стенокардии II ФК показатели ЭЗВД и ЭНЗВД и уровень ЭТ-1 находятся в пределах нормы. Тяжелое течение стенокардии (IV ФК) характеризуется избыточной продукцией ЭТ-1 и существенным подавлением вазодилатирующей функции эндотелия. Содержание молекул межклеточной адгезии при стенокардии II ФК не отличалось от контроля, а при стенокардии высокого ФК (IV) зарегистрирована гиперэкспрессия ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина. При корреляционном анализе, проведенном у больных с тяжелым течением стенокардии, найдены взаимосвязи между показателями функционального состояния эндотелия и миокарда.

Таким образом, клиническое течение ИБС связано с нарушениями вазодилатирующей функции эндотелия, повышенной продукцией ЭТ-1, гиперэкспрессией молекул межклеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина.

Литература

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России. Кардиология 2007;(1):4-7.
- The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J 2006;27:1341-81.
- Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. J Clin Invest 1997;100:2153-7.
- Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.
- Vanhoutte P.M. Endothelial control of vasomotor function: from health to coronary disease. Circ J 2003;67:572-5.
- Teerlink J.R. Endothelins: pathophysiology and treatment implication in chronic heart failure. Current Heart Failure Reports 2005; 2:191-7.
- Oliveira G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk. Curr Atheroscler Rep 2005;7:148-54.
- Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? Circulation 2004; 109:27-33.
- Ковалев И.А., Марцинкевич Г.И., Сулова Т.Е., Соколов А.А. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью. Кардиология 2004;(1):39-42.
- Соболева Г.Н., Погорелова О.А., Кузнецова Т.В. и др. Влияние валсартана, флувастатина замедленного высвобождения и их комбинации на артериальное давление, показатели липидного обмена и функцию эндотелия у больных гипертонической болезнью. Кардиология 2007;(11):9-13.
- Rich S., McLaughlin V.V. Endothelial receptors blockers in cardiovascular disease. Circulation 2003;108:2184-90.
- Ситникова М.Ю., Максимова Т.А., Хмельницкая К.А. и др. Некоторые показатели состояния эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. Сборник научных трудов, посвященный 100-летию кафедры факультетской терапии имени академика Г.Ф. Ланга. СПб: СПбГМУ; 2000. С. 241-6.
- Dupuis J., Tardif J.C., Cernacek P., Throux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. Circulation. 1999;99(25):3227-33.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111-5.
- Cooke J.P. Role of nitric oxide in progression and regression of atherosclerosis. West J Med 1996; 164:419-26.
- Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Масенко В.П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов. Кардиология 2002;(6):78-85.
- Price D.T., Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. Am J Med. 1999;107:85-97.
- Лутай М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? Укр кардиол журн 2002;(5):45-9.
- Gearing A., Newman W. Circulation adhesion molecules in disease. Immunol Today 1993;14:506-16.
- Marui N., Offermann M.K., Swerlick R. et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression age regulated through an antioxidant – sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. J Clin Invest 1993;92:1866-74.
- Волков В.И., Серик С.А. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула адгезии-1 при ИБС. Кардиология 2002;(9):12-6.
- Hwang S.J., Ballantyne C.B., Sharrett A.R. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. Circulation 1997; 96:4219-25.
- Libby P., Ross R. Cytokines and growth regulatory molecules. In: Fuster V., Ross R., Topol E.J., eds. Atherosclerosis and coronary artery disease. Vol. I. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. p.585-94.
- Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Карамова И.М., Закирова А.Н., Оганов Р.Г. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца. Рационал Фармакотер Кардиол 2007;(2):16-9.